

# Docetaxel'e dirençli prostat kanserinde tedavi seçenekleri var mı?

## Are there any treatment option for metastatic prostate cancer refractory to docetaxel?

Dr. Yaşar Bedük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Metastatik prostat kanserinde tümör hücreleri androjen deprivasyon tedavisine başlangıçta hassas olup, zamanla hücrelerdeki androjen reseptörlerinin genetik alterasyonları sonucu hastalık ilerleme eğilimi gösterir. Hormona dirençli prostat kanserinde bugün için docetaxel bazlı tedaviler belli bir sağkalım avantajı sağladığı için standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak bu tedavi sırasında veya sonrasında progrese olan hastalarda henüz standart bir tedavi yoktur. Bazı küçük retrospektif çalışmalar, ilk basamak docetaxel tedavisine iyi yanıt veren kastrasyona dirençli hastaların ikinci docetaxel tedavisinden de fayda gördüklerini, ancak sağkalım avantajı sağlamadığını göstermiştir. Bugün yeni sitotoksikler, hormonal ajanlar, immünoterapötikler ve aşılardan, anjiyogenez inhibitörleri ve kemiğe hedefli moleküller ilk basamak docetaxel tedavisi alan kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarda klinik kullanıma girmiştir. Bu konuda bazı faz III çalışmalar da tamamlanmıştır. Bunlar arasında cabazitaxel, sipuleucel-T ve abiraterone acetate daha ümit vaat edici gibi görünmekte olup, docetaxel sonrası hastalarda standart tedavi adaydırlar. Her üç ilaçta FDA onayı almıştır.

**Anahtar kelimeler:** Kastrasyona dirençli prostat kanseri, docetaxel, docetaxel sonrası tedavi, yeni terapötik ajanlar

İletişim (✉): ybeduk@gmail.com

**M**etastatik veya yüksek riskli prostat kanserinde tedavi testosteronun gerek bilateral orşiektomi gerekse LHRH analogları ile kastre seviyelere düşürülmesi ile yapılır. Ancak antiandrojen tedavisinin devam etmesine rağmen hastalık belli bir aşamadan sonra ilerler. Ancak çalışmalar gösteriyor ki kastrasyona dirençli prostat kanserinde (KDPK) de androjen reseptörleri aktivasyonu ve sinyalizasyonu devam etmektedir (1-3).

Dolayısıyla hastalığı hormona refrakter kabul etmek için öncelikle sekonder hormonal manüplasyonların yapılması gerekir. Bugün bu amaçla antiandrojen geri çekilmesi, yeni antiandrojenin eklenmesi, östrojenik ilaçlar, adrenolitik ajanlar ve yeni bazı ajanlar kullanabilmektedir (4,5). Prostat kanserinde kemoterapi bugüne kadar bekleneni vermekten

### ABSTRACT

Despite the initial response to androgen deprivation in metastatic prostate cancer, the disease gradually progresses to a hormone refractory state due to genetic alterations of androgen receptors of tumour cells. Today, docetaxel represents the first chemotherapeutic agent with an acceptable survival benefit for hormone-refractory prostate cancer. However, there is no standard of care for patients who progress during or after docetaxel treatment. Several small retrospective studies suggest that patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) who responded to first-line docetaxel based therapy are sensitive to re-treatment, but a survival benefit has not been demonstrated yet. New agents including chemotherapies, hormonal treatments, immunotherapies, vaccines, angiogenesis inhibitors, and bone targeting agents are currently undergoing clinical development in advanced prostate cancer using docetaxel as a first-line chemotherapy. Several phase III studies have now been completed. Among these, cabazitaxel, sipuleucel-T, and abiraterone acetate, all were approved by the USA Food and Drug Administration (FDA), seem to be new standard of care for metastatic CRPC patients in post-docetaxel setting.

**Key words:** Castration resistant prostate cancer, docetaxel, post-docetaxel therapy, novel therapeutic agents

uzaktır. Ancak bugün bir taksan derivativesi olan *docetaxel* ile az da olsa bir sağkalım avantajı gösterilmiş olup bu sitotoksik ilaçla birlikte bu kanserin tedavisinde yeni bir dönemin başladığını söylemek yanlış olmayacaktır. Bunun ötesinde yapılan tedavi arayışları son hızla devam etmekte beraber henüz standart bir tedavi yoktur (6,7). Bu derlemede *docetaxel* tedavi sonrası çalışılan tedavi alternatifleri incelenecektir.

### Docetaxel dönemi

*Docetaxel* bazlı tedaviler metastatik KDPK hastalarındaki ilk standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiştir (6,7). *Docetaxel*'in 2004 yılında kullanılmaya başlanmasından sonra iki önemli çalışma *docetaxel*

**Tablo 1.** KDPK hastalarında docetaxel sonrası verilebilecek tedavi seçeneklerinin genel listesi.

Sitotoksikler

**-Satraplatin**

- Cabazitaksel
- İxabepitone
- Patupilone

**İmmünoterapötik ajanlar**

- Spileucel-T
- PROSTVAC
- GVAX
- CTLA-4

**Hormonal tedaviler**

- Abiraterone acetate
- MDV-3100
- TAK-700
- BMS-641988
- ARN-509
- TOK-001

**Hedefe yönelik tedaviler**

- Bevacizumab
- Sunitinib
- Sorafenib
- Dasatinib
- Donasmab
- Atrasentan
- Zibotentan

tabanlı tedavilerin daha önce kullanılan *mitoxantrone*'a göre bir sağkalım avantajını ortaya koymuştur. Bu çalışmalar SWOG 9916 ve TAX 327 çalışmalarıdır (8,9). Her iki seri de 3 hafta da bir 75mg/m<sup>2</sup> uygulanan *docetaxel* bazlı tedavilerin PSA cevabı (%50 den fazla düşüş) ve sağkalım avantajı açısından üstün olduğunu göstermiştir. *Docetaxel* ile ölüm riski %24 azalmıştır. Yeni bir güncel analizde bu faydanın 3 yıl boyunca korunduğu

gösterilmiştir (10). Median sağkalım'daki kazanım küçük ama istatistiksel olarak önemlidir (17.5 vs 15.6 ay SWOG'da; 19.2 vs 16.3 ay TAX'ta). Ayrıca, *docetaxel* + *prednizon* tedavisi ağrı palyasyonu ve hayat kalitesinde de avantajlı bulunmuştur. Antitümör etkisine rağmen *estramustine*'in yüksek toksisite nedeniyle SWOG 9916 çalışmasında hayat kalitesinde bir artı değeri gösterilmemiştir. Hatta *estramustine*'nin *docetaxel*'e eklenmesi grade 3-4 gastroentestinal toksisiteyi artırmıştır. Bu çalışmaların sonucunda 3-haftalık *docetaxel* + *prednisone* tedavisi FDA tarafından KDPK'de güncel standart tedavi olarak kabul edilmiştir (11).

Biyokimyasal progresyon sonrası *docetaxel* ile yeniden tedavi, bugün üzerinde çalışılan yeni bir seçenektir (6). Bazı küçük retrospektif çalışmalar ilk kemoterapiye iyi cevap veren hastaların yeniden tedaviye de duyarlı olduklarını ve kabul edilebilir bir toksisite ile bu tedaviyi alabildiklerini göstermiştir (12,13). TRIADE çalışmasında yeniden tedavi edilen hastaların %48'i, %50'nin üstünde PSA düşüşü göstermiştir (12). Ancak cevabın

*“İkinci basamak docetaxel tedavisi daha önce bu ilaca cevap vermiş olan hastalarda uygulanabilir.”*

derecesi ve süresi her tedavi siklusunda azalma göstermektedir (13). *Estramustine*'nin *docetaxel*'le sinerjistik etki gösterdiği bilinmektedir. *Docetaxel*'e cevap vermeyen hastalara *estramustine* eklenmesi ile %52 hastada %50'den fazla PSA düşüşü saptanmıştır (14). Ama hastaların %11'i şiddetli toksisite nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır. Diğer taraftan bir faz II çalışmada birinci basamak *docetaxel*+*estramustine* tedavisine *thalidomide* eklenmiş, hastaların %90'nında biyokimyasal cevap sağlanmıştır (15). Bu tedavinin iyi tolere edilmesi bu kombinasyon için ümit verici olmuştur.

## Docetaxel sonrası dönem

*Docetaxel* bazlı tedavilerinin yanıt vermesi, ya da belli bir cevaptan sonra progresyon olması sonrasında yapılacak tedavi yaklaşımları için bugün henüz bir standart geliştirilmemiştir. Ancak üzerinde çalışılan ve ümit veren bazı ajanlar vardır (Tablo 1). Bunları grup olarak şöyle sınıflandırılabilir:

1. Sitotoksikler
2. İmmünoterapi ve aşılarda
3. Hormonal ajanlar
4. Hedefe yönelik tedaviler

## Sitotoksikler

Bugüne kadar ilk basamak sonrası progresyon gösteren hastalarda standart bir ikinci basamak kemoterapi rejimi belirlenmemiştir. Üzerinde bir süredir çalışılan *satraplatin* ile yapılan uluslararası bir faz III çalışmada ilacın sağkalım üzerine önemli bir avantajı olmadığı gösterilmiş ve bu ajan Amerika'da FDA, Avrupa'da EMEA (European Medicine Evaluation Association) tarafından onay almamıştır.

Bugün araştırma aşamasında olup ümit vadeden sitotoksik ajanlar *Epothilon*'lar ve *Cabazitaxel* (XRP 6258)'dir. *Epothilon*'lar yeni nontaksan mikrotübül stabilize edici ajanlardır. Bugün KDPK'de çalışan iki ilaç *ixabepilone* ve *patupilone*'dur (16). Her ikisi de multisentrik faz II çalışmalarda denemiştir. *ixabepilone* ile yapılan çalışmada ilaç

*“Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda docetaxel'in üç haftada bir 75mg/m<sup>2</sup> kullanılması ile önemli bir sağkalım avantajı gösterilmiştir ve bu nedenle standart tedavi haline gelmiştir.”*

“Sitoksik tedavi, ikincil hormonal tedavi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi bağlamında çok sayıda ajan docetaxel sonrası kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarında denenmiş ve halende denenmektedir.”

mitoxantrone ile karşılaştırılmış; 3 haftada bir 35 mg/m<sup>2</sup> olarak verilen *ixabepilore*'un mitoxantrone (3 haftada bir 14 mg/m<sup>2</sup>) PSA düşüşü ve toplam sağ kalımda bir üstünlüğü gösterilmemiştir (17). Diğer bir epitolone olan *patupilone* ile yapılan bir çalışmada, *docetaxel* tedavisi alan ve 6 ay içinde progrese olan hastalara 3 haftada bir 8 mg/m<sup>2</sup> *patupilone* verilmiş; %45 hasta %50'den fazla PSA düşüşü kaydedilmiştir (18). İlaç ümit verici görülmekle birlikte henüz sağkalım ile ilgili sonuçlar alınmamıştır.

Günümüzde ikinci basamak kemoterapi de en yaygın olarak kullanılan ve *docetaxel*'e duyarlı hücre kültürlerinde antitümör etkisi gösterilen ilaç *Cabazitaxel*'dir. Bu ajanın ilk basamak kemoterapi'ye (*docetaxel* dahil) dirençli veya duyarsız olan tümör hücresinde mikrotübül inhibitör aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca bu ilacın *docetaxel* dahil bir çok kemoterapötik ajana karşı gelişen direnci de yenebildiği gösterilmiştir (6,11).

*Cabazitaxel* major bir natürel *taxane* derivativesidir. Bu yeni taxan ajanı *docetaxel*'e duyarlı hücre kültürlerinde belirgin bir antitümör aktivitesi gösterir. Ayrıca tümör hücrelerinde konsantrasyonu arttığı için bu antitümör aktivitesi daha da belirginleşir. Kanser hücresinde *doxorubicin*, *vincristin*, *vinblastin*, *docetaxel* ve *paclitaxel*'e direnç geliştirmede de potent bir kemoterapötik ajan olarak yararlanılabilir (11). Çeşitli faz I ve faz II çalışmalarından sonra Bono ve arkadaşları içlerinde Türkiye'nin de bulunduğu uluslararası geniş katılımlı bir çalışma gerçekleştirmişlerdir (19). Bu çalışmada 25 mg/m<sup>2</sup> dozunda *cabazitaxel* +10mg/gün *prednizolon* tedavisi 12 mg/m<sup>2</sup> dozundaki *mitoxantrone* + *prednizolon* ile karşılaştırılmış; *cabazitaxel* kolunun *mitoxantrone* koluna göre ölüm riskini %30 azalttığı, toplam sağkalım'ın *cabazitaxel* kolunda daha iyi olduğu (15.1 vs 12.7 ay ; P < 0.0001) rapor edilmiştir. PSA cevabı da ilk kolda belirgin olarak daha avantajlı

bulunmuştur (%39.2 vs %17.8; P=0,002). PSA progresyonuna kadar geçen süre *mitoxantrone* için ortalama 3.1 ay, *cabazitaxel* için 6.4 aydır. Ancak ağrı cevabı açısından gruplar arasında fark yoktur. Grade 3-4 yan etkilerin *cabazitaxel* grubunda daha fazla olması bu ilacın dikkatle kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır. FDA onayı da alan bu ajan *docetaxel* sonrası kullanılacak en akılcı seçenek gibi durmaktadır.

### İmmünoterapi ve aşılar

Kanser immünoterapisi bireyin kendi immün sistemini stimüle edip antitümör etki yaratması esasına dayanmaktadır. *Sipuleucel-T*, prostat hücre membranında yerleşmiş bir enzim olan prostatik asit fosfataz'a karşı sitotoksik etki yapan dendritik hücre bazlı bir aşıdır. Dendritik hücreler hastadan lökoferez yöntemi ile alınır, PAP ile reaksiyona sokulur, pürifiye edilir ve yeniden hastaya enjekte edilir (16). 127 hastalık bir faz III çalışmada (D9901) iki haftada bir toplam 3 siklus verilen *spileucel-T* plasebo ile karşılaştırılmış; ilaç kolunda 4-5 aylık median sağkalım avantajı saptanmıştır (20). En son fazla III çalışmada (IMPACT-D9902B) *spileucel-T*' nin plaseboya göre 4.1 aylık sağkalım avantajı gösterilmiştir (25.8 vs 21. ay) (21). 3- yıllık toplam sağkalım ise plaseboya göre %38 oranında fazla bulunmuştur. Bu çalışma sonrası *spileucel-T* FDA onayı almıştır.

*PROSTVAC* ise poxviral bir aşı olup PSA'ya hedeflenmektedir. Bir faz II çalışmada minimal semptomatik KDPK hastalarda ilaç plasebo ile karşılaştırılmış ve belirgin sağkalım avantajı gösterilmiştir (25-1 ay vs 16.6 ay; p=0.0061) (22). Yeni bir faz III çalışma planlanmaktadır.

*GVAX*, *spileucel-T*'den farklı olarak hücre bazlı multiantijen aşısıdır. LNCaP ve PC-3 olarak isimlendirilen iki prostat kanseri hücre kültürlerinden geliştirilmiştir (16). *GVAX* ile yapılan 2 faz III çalışmada ilacın etkinliğinin gösterilmemesi bu konudaki çalışmaları sınırlandırmıştır (23,24). Son olarak sitotoksik T lenfosit bağımlı antijen 4 (*CTLA-4*) potansiyel bir immünomodülatör tedavi olarak ortaya çıkmıştır (16). Bu ajan T-hücresi "dawn-regülasyonu" yapan bir T hücresi inhibitör molekülüdür. *Ipilimumab* *CTLA-4*'e bağlanıp aktivitesini inhibe eder, dolayısıyla hastada kalıcı bir immün cevap oluşturur. Bu konuda yapılan faz II çalışmalar ümit vericidir (16).

### Hormonal ajanlar

Prostat kanserinde kastrasyona direnç, hormona dirençten farklı bir kavramdır. Hastalar kastre seviyelerde testosteron düzeyleri gösterebilir bile hastalık progresyonu devam edebilir. Bunun bir nedeni androjen reseptörlerinin (AR) aktivitesinin devam etmesi, bir diğer nedeni de adrenal androjenlerinin hastalık progresyonunda mediatör rol oynamasıdır. Dolayısıyla *CYP17* inhibisyonu hem testiküler hem de adrenal androjenlerini etkileyerek terapötik etki yapabilir (25).

*Abiraterone acetate*, *CYP17*'yi yüksek bir afinite ile inhibe eder, sonuçta serum androjenik steroidleri ve östrojen düzeylerini belirgin şekilde düşürür. Faz I ve II çalışmalar *abiraterone*'un *docetaxel* öncesi ve sonrası anti tümör etki gösterdiğini belirlemiştir (1,6,26). Doz sınırlayıcı bir toksisitesi yoktur ve kabul edilebilir bir emniyet profili vardır. Araştırılan her dozu ile ilgili antitümör etki gösterilmiştir (1). Bu ilaçla yapılan bir randomize faz III çalışmada *abiraterone*, *docetaxel* tedavisinde başarısız olan hastalarda denemiştir. 1180 hastanın katıldığı bu çalışmada *abiraterone*+*prednizolon*, *prednizolon*+plasebo ile karşılaştırılmıştır. İlk analizde *abiraterone*'un 3.9 aylık bir sağkalım avantajı gösterilmiştir (14.8 vs 10.9 ay; p<0.0001) (27). Bu çalışma ESMO'nun 2010 toplantısında sunulmuş ve ümit verici bir gelişmenin habercisi olmuştur. Bugün *abiraterone* ile ilgili sonuçları beklenen faz III çalışmalar olduğu gibi ilacın kemoterapi öncesi KDPK hastalarında kullanılmasını öngören uluslararası bir çalışma da planlanmaktadır.

Bir androjen reseptör inhibitörü olan *MDV-3100*, AR'i fazlaca ekspres edilen prostat kanseri hücrelerine karşı aktivasyon gösterir. *MDV-3100* AR'e *bicalutamide*'den daha etkin bir şekilde bağlanır ve nükleer

“Bugün FDA tarafından onay almış bu nitelikteki ajanlar, bir sitotoksik ajan (taksan) olan *cabazitaxel*, bir hormonal ajan olan *abiraterone* ve bir immünoterapötik olan *spileucel-T*'dir. Nitekim bu üçü *docetaxel* sonrası dönemde sayılabilecek en etkin ilaçlardır.”

*“Daha önce kemoterapi de almış bu hasta grubunda toksisite de düşünülmesi gereken çok önemli bir unsur olduğundan verilecek tedavi konusunda hasta bazlı bir karar vermek gerekir.”*

translokasyonu inhibe ederek AR'inin fonksiyonunu bozar (1,16,28). İlacın tolerabilitesi, farmatokinetiği ve antitümör aktivitesi multisentrik bir faz I/II çalışmada test edilmiştir (29). Bu çalışmada 12 hafta sonunda PSA'da %50'den fazla düşüş, kemoterapiye duyarlı hastalarda %57, postkemoterapi hastalarında %45 oranında bulunmuştur. Günlük 240 mg.lık doz maksimum tolere edilebilen doz olarak belirlenmiştir. Bu ajanla ilgili uluslararası bir faz III çalışma devam etmektedir.

TAK-700, yeni bir non-steroidal 17,20-lyase enzim inhibitörü olup hem testiküler, hem de adrenal steroid hormonaları bloke etmektedir (1). Bir faz II çalışmada 3 veya daha fazla TAK-700 siklusu uygulanan hastalarda kabul edilebilir bir toksisite profili olduğu ve PSA düşüşünün %74 hastada sağlandığı rapor edilmiştir (30). Docetaxel öncesi ve sonrası ilaç etkinliğini test eden geniş katılımlı bir faz III çalışma devam etmektedir.

Bunların yanında BMS-641988, ARN-509, TOK-001 gibi yeni AR veya testosteron üretim inhibitörleri olan ajanlar üzerinde çalışılmaktadır. Bazı etkinlikleri gösterilmekle beraber henüz faz III çalışmalar yoktur (1).

## Hedefe yönelik tedaviler

Günümüzde kanser hücrelerinin malign proliferasyonu, anjiogenez ve metastaz gibi moleküler mekanizmaların çoğunlukla tüm kanserde benzer olduğu ve bunlara yönelik tedavilerle kısmen başarı elde edildiğini

gözlemliyoruz (6). Ürolojik tümörler için de hedefe yönelik tedavilerin etkin olduğu alan böbrek kanserleri olup prostat kanserleri için bu alan henüz fazla ümit verici görünmemektedir. Ancak yine de bu alanda çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu grupta anjiogenez inhibitörleri üzerinde en çok çalışılan ajanlardır. İyi bilinen bir antiangiyojenik ajan olan Bevacizumab, VEGF'ye karşı humanize edilmiş bir monoklonal antikordur. Bir faz II çalışmada bevacizumab daha önce docetaxel ile tedavi edilmiş hastalarda yine docetaxel ile birlikte kullanılmış, %55 major PSA cevabı, %37.5 ise objektif cevap elde edilmiştir (31). Bunun üzerine yapılan bir faz III çalışmada docetaxel ve prednizon bevacizumab ile kombin edilmiş ve docetaxel+prednizon grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçları yeni alınan bu çalışmada bevacizumab'ın toplam sağkalımda bir avantajı gösterilmemiştir (32).

Sunitinib ve sorafenib oral tirozin kinaz inhibitörleri olup anjiyojenik ve antitümör aktiviteleri de gösterilmiştir (16). Bir faz II çalışmada daha önce docetaxel tedavisi alan 36 hasta da sunitinib çalışılmış, ortalama progresyonsuz sağkalım 19.4 hafta bulunmuştur bazı hastalarda ölçülebilir lezyonlarda küçülme ve ağrı skorunda azalma gözlenmiştir. Ancak hastaların yarısında toksik etkilere bağlı olarak ilaç kesilmiştir (33). Sorafenib ise KDPK hastalarda tek ajan olarak denenmiştir. Bir faz II çalışmada kemoterapiye duyarlı hastaların %20'sinde parsiyel cevap sağlanmış, progresyonsuz sağkalım 5.9 ay bulunmuştur (34). Diğer faz II çalışmalar da bunun gibi yetersiz cevap rapor ettiği için ilacın etkinliğine karar vermek adına daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinib'in kemoterapiye duyarlı KDPK hastalarında etkin olduğu gösterilmiştir (35). Donasumab ise nükleer faktör -k B ligandının reseptör aktivitesine (RANKL) yüksek afinite ile bağlanan bir insan monoklonal antikordur. RANKL kemik metastazlarında anahtar rol oynar ve bunun ekspresyonu daha agresif bir hastalığın habercisidir (6). Donasumab ve zoledronik asit'in birlikte kullanıldığı ve kemiğe bağlı komplikasyonların test edildiği bir faz III çalışma yeni sonlanmıştır.

*“Çalışılan bu ajanların etkili olanı ve olmayanı vardır. Bu aşamadaki hastalarda henüz tatmin edici bir tedavi opsiyonu olmadığı da göz önüne alınırsa bu kadar çok çalışma yapılması anlaşılır bir durumdur. Hatta daha yeni ve uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.”*

Endotelin ulak yolları prostat kanseri progresyonuyla yakından ilişkilidir. Endotelin - 1 düzeyi metastatik prostat kanserinde yükselmiştir. Bunun prostat kanserli hastalarda osteoblastik aktiviteyi arttırdığı düşünülmektedir (16,36). Atrasentan selektif bir endotelin-A antagonistidir. Tek ajan olarak PSA progresyonunda ve kemik metastazında pozitif etkisi gösterilmiştir (16). Bu konudaki ilk multisentrik çalışmada 809 KDPK hastası atrasentan 10 mg/gün ve plaseboya randomize edilmiştir. Ancak sonuç beklendiği gibi olmamış, atrasentan grubunda progresyona kadar geçen zaman plasebodan farklı bulunmamıştır. Sadece kemik alkalen fosfatı ve PSA seviyeleri atrasentan kolunda daha düşük bulunmuştur (37).

Primer sonlanım noktasındaki yetersiz sonuçta rağmen moleküler belirleyiciler üzerinde rolü olduğu için SWOG ilacı docetaxel ile ilişkilendiren yeni bir faz III çalışma planlanmıştır. Diğer bir selektif endotelin-A reseptör antagonisti olan Zibotentan (ZD4054)'in etkisi bir faz II çalışmada test edilmiş; progresyona kadar geçen sürede bir avantaj görülmemekle birlikte, ara değerlendirmede total sağ kalımda belirgin iyileşme saptanmıştır (24.5 vs 17.3 ay) (38). Bu olumlu sonuçlar üzere metastatik ve non-metastatik hasta bazlı bir faz III çalışma planlanmıştır. Kaynaklar

## Kaynaklar

1. Zivi A, Massard C, De-Bono J : Changing therapeutic paradigms in castrate-resistant prostate cancer. Clinical Genitourinary Cancer, 2010; 8/1: 17-22
2. Reid AH, Attard G, Barrie E. et al. CYP17 inhibition as a hormonal strategy for prostate cancer. Nat Clin Pract Urol 2008; 5: 610-20
3. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? Cancer Cell 2009; 16: 610-20
4. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU Guidelines on prostate cancer. Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2011; 59: 572-83
5. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, et al. Castration-resistant prostate cancer : current and emerging treatment strategies. Drugs 2010; 70:983-1000
6. Bracarda S, Logothetis C, Sternberg CN and Oudard S. Current and emerging treatment modalities for metastatic castration-resistant prostate cancer. BJUI 2011; 107 Suppl 2: 13-20



7. Sartor O, Halstead M and Katz L. Improving outcomes with recent advances in chemotherapy for castrate-resistant prostate cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* 2010; 8(1): 23-28
8. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20
9. Tannock IF, de With R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12
10. Berthold DR, Pond Gri de Wit R, et al. TAX 327 Investigators. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Ann Oncol* 2008; 19: 1749-53
11. Michielsen DPJ, Braeckman JG and Denis L. Cabazitaxel for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12(6): 977-82
12. Eymard JC Oudard S, Gravis G et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 2011; 106: 974-78
13. Fitzpatrick JM, Sternberg CN, Fred Saad F et al. Treatment decisions for advanced genitourinary cancers: from symptoms to risk assesment. *Eur Urol Supplements* 2009; 8: 738-46
14. Caffo O, Sava T, Comploj E et al. Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone. *Urol Oncol* 2010; 28: 152-56
15. Figg WD, Li H, Sissung T et al. Preclinical and clinical evaluation of estramustine, docetaxel and thalidomide combination in androgen-independent prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99:1047-55
16. Lassi K and Dawson NA. Update on castrate-resistant prostate cancer:2010. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 263-67
17. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomised phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 2007; 110: 556-63
18. Beardsley E, Saad F, Venner F, Winquist Y. A phase II study of patupilone in patients in metastatic castrate resistant prostate cancer(CRPC) who have progressed after docetaxel. *J Clin Oncol* 2008(abstract 5166)
19. de Bono JS, Oudard S, Özgüroğlu M. Et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-154
20. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS et al. Placebo- controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T(APC80) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3089-94
21. Kantoff P, Higano CS, Berger ER et al. Updated survival results of the IMPACT trial of sipuleucel-T for metastatic castration-resistant prostate cancer(CRPC). 2010 Genitourinary Cancers Symposium 2010; Abstract 8
22. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1099-105
23. website: <http://www.drugs.com/news/cell-genesys-halts-vital-2-fvax-advanced-prostate-cancer-13371.html>
24. Small E, Demkow T, Gerritsen WR, et al. A phase III study of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic , castration-resistant prostate cancer(CRPC). *Genitourinary Cancers Symposium. ASCO 2009 (Abstract 7).*
25. Shah S and Ryan C. Abiraterone acetate for castration resistant prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19(4): 563-70
26. Attard G, Reid AH, A'Hern R et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3742-48
27. de Bono JS, Logethetis CJ, Fizazi K et al. Abiraterone acetate(AA) plus low dose prednisone improves overall survival (OS) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have progressed after docetaxel-based chemotherapy: results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled phase III study: Presented at: the 2010 European Society for Medical Oncology meetings. Abstract LBA5
28. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324:787-90
29. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Prostate Cancer Foundation/Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375: 1502-46
30. Dreicer R, Agus DB, Mac Vicar GR, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of TAK-700 in metastatic castration –resistant prostate cancer : A phase I/II, open-label study. *J Clin oncol* 2010; 28(15 suppl): 254s(abstract 3084)
31. Di Lorenzo G, Figg W, Fossa S, et al. Giuliano combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase II study. *Eur Urol* 2008; 54:1089-96
32. Kelly WK, Halabi S, Carducci MA et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel,prednisone,and bevacizumab in men with metastatic castration- resistant prostate cancer(MCRPC): Survival results of CALGB 90401. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl): Abstract LBA4511
33. Sonpavde G, Periman PO, Bernold D et al. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel based chemotherapy. *Ann Oncol* 2009 ( Epub ahead of print).
34. Dahut WL, Scripture C, Posadas E, et al. A phase II clinical trial of sorafenib in androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:209-14
35. Nam S, Kim D, Cheng JQ, et al. Action of the Src family kinase inhibitor, dasatinib (BMS-354825), on human prostate cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 9185-89
36. Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med* 1995; 1: 944-49
37. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1959-66
38. James N, Caty A, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain-free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomized, phase II trial. *Eur Urol* 2008; 55: 1112-23